UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR
FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOS-TOMATOLOGIE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Bonne pratique de fabrication

Thèse présentée publiquement pour obtenir le grade de docteur en pharmacie par

MEHDI Hammoumi

sous la direction de Issa Lô, professeur

Le 1er juillet 2002

N° 38

devant le jury composé de : José Marie AFOUTOU, professeur ; Omar NDIR, professeur ; Mamadou BADIANE, Maître de conférence agrégé

Table des matières

. . 1

INTRODUCTION . 3

PREMIERE PARTIE . GENERALITES . 5

I - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (B.P.F.) . 5

I.1. – DEFINITION DES B.P.F. . 5

I.2. – IMPORTANCE DES B. P. F. . 6

I.3. - B.P.F ET LABORATOIRE DE CONTROLE . . 6

II - ASSURANCE QUALITE . 6

II.1. - DEFINITION . . 6

II.1 LA DEFINITION DE L'I.S.O. 8402 . . 7

II.2. – PRINCIPES DE MISE EN OEUVRE . 7

II.3. – ETAPES DE MISE EN ŒUVRE D'UN SYSTEME QUALITE . 8

II.4. – OBJECTIFS DE L'ASSURANCE QUALITE . . 9

DEUXIEME PARTIE . LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION . 11

I - GESTION DE LA QUALITE . 11

I.1. - PRINCIPE . 11

I.2. - DEFINITION . 12

I.3. - ASPECTS CONTROLE DE QUALITE . 12

I.4. – ASPECTS ASSURANCE QUALITE INTERNE . . 12

I.5. – MISE EN ŒUVRE DE LA GESTION DE LA QUALITE . 13

II - PERSONNNEL . 14

II.1. - REPARTITION DES TACHES ET DES RESPONSABILITES . . 14

II.2. - FORMATION . 14

II.3. - HYGIENE . 15

II.4. - MOTIVATION . . 15

III - LOCAUX ET MATERIEL . . 16

III.1. - LOCAUX . 16

III.2. - MATERIEL . . 17

IV - DOCUMENTATION . 18

IV.1. – PROCEDURES . 19

IV.2. – RECUEILS DES DONNEES . 20

V - PRODUCTION . 21

V.1. – RECEPTION DES FOURNITURES . 21

V.2. – QUARANTAINE . 22

V.3. – MAGASIN DE STOCKAGE . . 22

V.4. – PESEE . 23

V.5. – OPERATIONS DE FABRICATION . 23

V.6. – CONDITIONNEMENT . . 24

V.7. – STOCKAGE ET EXPEDITION . 24

VI – CONTROLE DE LA QUALITE . . 25

VI.1. - GENERALITES . . 25

VI.2. – PRINCIPALES ATTRIBUTIONS D'UN LABORATOIRE DE CONTROLE . . 25

VI.3. – RAPPEL DE LA CHAINE DE CONTROLE . 26

VI.4. - BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE . . 28

VII – SOUS-TRAITANCE . 31

VII.1. - GENERALITES . 31

VII.2. - DEFINITION . . 31

VII.3. – CONDITIONS DE LA SOUS-TRAITANCE . 32

VII.4. – TYPE DE SOUS-TRAITANCE . 33

VIII – RECLAMATION ET RAPPELS DES MEDICAMENTS . 33

VIII.1. – RECLAMATIONS . . 34

VIII.2. - RAPPEL . 34

IX – AUTO-INSPECTION . 35

IX.1. - GENERALITES . . 35

IX.2. – BUTS DE L'AUTO-INSPECTION . . 35

IX.3. – LES GRANDES PHASES DE L'AUDIT QUALITE INTERNE . . 35

IX.4. – CHAMPS OU PRATIQUES DE L'AUDIT [15] . 37

IX.5. – SUIVI DES ACTIONS CORRECTIVES . 38

TROISIEME PARTIE. TRAVAIL PERSONNEL . . 39

I - DEMARCHE INSPECTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE . . 39

I.1 - ORGANISATION ET MISSION DE LA DIRECTION DU MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE . 39

I.2 – DEMARCHE INSPECTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE . . 41

II – QUALIFICATION DE CERTAINS EQUIPEMENTS PHARMACEUTIQUES . . 45

II.1. - PRESENTATION DES LABORATOIRES SOTHEMA . 45

II.2. – RAPPEL SUR LES QUALIFICATIONS . . 45

II.3. – QUALIFICATION D'UNE REMPLISSEUSE D'AMPOULES INJECTABLES STRUNK . 46

II.4. – QUALIFICATION D'UNE GELULEUSE MT-20 . . 50

CONCLUSION GENERALE . 55

BIBLIOGRAPHIE . . 57

DEDICACE

JE DEDIE CE TRAVAIL...…

A mon Père,

Pieux, vertueux et modèle de persévérance, tu as toujours incarné à mes yeux, la bonté, la sagesse et l'honnêteté.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance, l'amour et le respect que j'ai pour toi.

J'espère être digne de l'éducation et des précieux conseils que tu m'as toujours prodigués.

Que ce modeste travail te procure la joie et la satisfaction du devoir accompli.

Puisse Dieu te prêter une longue vie afin que tu puisses enfin savourer le fruit de ton éducation, de ton amour et de ta patience.

A ma Mère,

Mère si admirable de générosité et de dévouement pour ses enfants, ce travail n'aurait pu se faire sans ta bénédiction et tes prières.

Aucune expression ne paraît assez opportune pour t'exprimer la profondeur de mes sentiments d'amour et de reconnaissance.

A mon Frère et mes Sœurs,

Ce travail est le vôtre.

C'est grâce à votre soutien constant que j'ai pu mener à bien mes études.

Puisse le Tout-puissant renforcer davantage les liens solides de fraternité qui nous unissent.

A mes Oncles et Tantes,

Vous avez toujours manifesté un intérêt particulier à la réussite de mes études.

Pendant de longues années, vous m'avez encouragé, soutenu, conseillé, réconforté.

Recevez mes sincères remerciements et soyez assurés de mon affection.

A mon Beau-Frère Kabbaj ;

A mes Cousins et Cousines ;

A mes Amis de toujours ;

A mon Neveu et Nièce : Amira et Hamza,

Que ce travail ne constitue pas pour vous un exemple mais plutôt une étape à dépasser.

Toute ma sympathie.

A Mme FALL ;

A mes Enseignants ;

Au Maroc, mon Pays ;

Au Sénégal, à l'Afrique et au Monde entier.

A NOS MAITRES ET JUGES

A Notre Maître et Président de Jury

Le Professeur José Marie AFOUTOU,

Malgré vos multiples occupations, vous avez spontanément accepté de présider ce jury de thèse.

Votre courtoisie, votre modestie et votre sens des responsabilités font de vous un maître respecté et estimé par toute une génération d'étudiants.

Veuillez trouver ici, l'expression de nos remerciements les plus sincères et de notre parfaite reconnaissance.

A Notre Maître et Directeur de Thèse

Le Professeur Issa LO,

Nous apprécions à sa juste valeur l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail.

Vos qualités intellectuelles, votre abord facile, votre grande disponibilité et votre esprit critique nous laissent le souvenir d'un maître exemplaire.

Soyez assuré de notre parfaite reconnaissance et de notre attachement.

A Notre Maître et Juge

Le Professeur Omar NDIR,

Vous avez accepté avec beaucoup de courtoisie et sans hésiter, de siéger parmi les membres du jury de notre thèse malgré vos nombreuses sollicitations.

Vous nous avez marqué par votre disponibilité, votre simplicité, votre compréhension et votre sens élevé des relations humaines.

Qu'il nous soit donné en cet instant, l'occasion de vous adresser nos vifs remerciements et vous témoigner notre reconnaissance, notre estime et notre respectueux dévouement.

A Notre Maître et Juge

Le Professeur Mamadou BADIANE,

Nous vous remercions très profondément d'avoir accepté de juger notre travail.

Votre enseignement toujours dispensé avec clarté et méthode, notre disponibilité et vos qualités humaines et intellectuelles nous ont toujours séduits.

Puisse ce travail être l'occasion de vous exprimer notre vive reconnaissance et notre respect.

INTRODUCTION

Dans le contexte économique actuel marqué par la mondialisationdes échangeset l'évolution des exigences de plus en plus grandes des marchés internes et externes, les entreprises pharmaceutiques, en particulier ont été amenées à améliorer la qualité de leurs produits en vue de renforcer la compétitivité. La qualité est devenue un impératif vital de pérennité et de développement.

Les entreprises se sont adaptées en adoptant des approches qualité de plus en plus sophistiquées et qui permettent de fournir des produits conformes aux attentes des clients. Elles sont passées du contrôle de conformité des produits, aux méthodes statistiques en passant par l'assurance qualité et les bonnes pratiques de fabrication et, actuellement aux méthodes de management de la qualité, plus précisément la qualité totale.

La première partie de notre travail se rapporte aux généralités avec des notions générales sur l'assurance qualité mais aussi les bonnes pratiques de fabrication.

La seconde vise à approfondir ces bonnes pratiques de fabrication dans leurs différentes composantes.

Enfin, la troisième partie sera consacrée au déroulement de l'inspection au sein de la Direction de Médicament et de la Pharmacie de Rabat, ainsi que certains essais de qualification réalisés au Laboratoire SOTHEMA pour terminer par une conclusion générale.

PREMIERE PARTIE . GENERALITES

I - BONNES PRATIQUES DE FABRICATION (B.P.F.)

I.1. – DEFINITION DES B.P.F.

Les B.P.F font partie de l'assurance qualité. Ces pratiques garantissent que les médicaments sont continuellement produits selon les standards de qualité adéquats à l'usage auquel ils sont destinés, et tels que l'exige l'autorisation officielle de leur mise sur le marché (A.M.M.).Ils visent à minimiser les risques impliqués dans toute la production pharmaceutique, lesquels ne peuvent être évités qu'en testant le produit fini.

Les principaux risques sont :

- une contamination inattendue des produits, qui nuit à la santé ou provoquerait le décès ;
- les étiquettes incorrectes sur les conteneurs, les malades risquant de recevoir des mauvais médicaments ;
- un ingrédient insuffisant ou trop actif, ce qui entraîne l'inefficacité du traitements ou des effets néfastes.

Les bonnes pratiques de fabrication couvrent tous les aspects de production, depuis le matériel de départ, les locaux et l'équipement jusqu'à la formation et l'hygiène du personnel. Des procédures écrites détaillées sont indispensables à chaque processus risquant d'affecter la qualité du produit fini.

I.2. – IMPORTANCE DES B. P. F.

Les médicaments de mauvaise qualité constituent un risque sanitaire et un gaspillage pour les consommateurs.

Ces médicaments peuvent contenir des substances toxiques involontairement ajoutées et présentent ainsi un danger pour la santé publique.

Aussi, l'insuffisance des contrôles en cours de fabrication peut engendrer un déficit de substances actives, ce qui réduit l'efficacité des produits.

L'OMS a mis en place un système de certification de la qualité des produits pharmaceutiques entrant dans le commerce international. En vue de s'associer à ce système international, de garantir le suivi des exigences liées aux normes internationales selon la qualité, l'efficacité et la sécurité d'emploi et de permettre à nos produits d'être exportés vers d'autres pays, il s'avère indispensable de se doter des BPF à l'instar des autres pays.

I.3. - B.P.F ET LABORATOIRE DE CONTROLE

Les B.P.F sont nécessaires même s'il y a un laboratoire de contrôle.

La qualité se fabrique, elle ne se contrôle pas.

Les règles des B.P.F ont pour objectif prioritaire de diminuer les risques, inhérents à toute production pharmaceutique, qui ne peuvent être entièrement prévenus par l'analyse du produit fini.

Sans les BPF, on ne peut être sûr que chaque unité de médicament fabriquée a la même qualité que les autres. **[6]**

II - ASSURANCE QUALITE

II.1. - DEFINITION

Dans l'industrie pharmaceutique , on appelle "assurance de la qualité" un ensemble de mesures prises dans la recherche et le développement, le contrôle de la qualité, la production, l'entreposage, la distribution ainsi que l'information destinée aux médecins et aux malades.

Chaque élément de l'assurance de la qualité est indispensable à l'ensemble, toute insuffisance ponctuelle aboutit à la mise sur le marché d'un produit défectueux dont l'absorption pourrait avoir des conséquences graves, voire fatales.

Les bonnes pratiques de fabrication sont à la base de cet ensemble. Un gouvernement prend ses propres responsabilités s'il tolère que, sur son territoire, les entreprises nationales ne respectent pas les B.P.F.

Les standards de qualité des médicaments ont été fixés peu à peu, au cours des années, par des experts de l'industrie, des pharmacopées, des autorités de contrôle et de l'université. Ces standards sont fondés sur l'expérience. Ils ont pour but d'assurer la sécurité d'emploi et de la qualité des médicaments, dans l'intérêt des malades.

Le concept d'assurance qualité est actuellement en plein essor, et l'on est parfois tenté de dire que c'est une nouvelle mode qui a envahi les entreprises. En fait, il représente une formalisation nouvelle des méthodes de travail mais n'en modifie pas les fondements . **[6]**

II.1 LA DEFINITION DE L'I.S.O. 8402

La norme ISO 8402 définit l'assurance qualité comme «un ensemble d'activités préétablies et systématiques mises en œuvre dans le cadre du système qualité et démontrées en tant que besoins pour donner la confiance appropriée en ce qu'une entité satisfera aux exigences pour la qualité».

Cette définition appelle les commentaires suivants :

- «activités préétablies et systématiques» : il s'agit d'une notion de prévention. En effet, l'analyse méthodique de l'organisation et des méthodes de travail appliquées aux activités de l'entreprise, permet de définir les dispositions adéquates à mettre en oeuvre bien avant l'obtention du produit final. Ces mesures concernent également la prévention et la correction des défauts constatés ;
- l'assurance de la qualité ne sera pas complète si les exigences données ne reflètent pas les besoins de l'utilisateur ;
- « approprié » signifie que l'ensemble des dispositions(activités) préétablies est adapté à la fonction et à l'usage prévus du produit ou du service.
- donner confiance peut impliquer fournir des preuves.

Dans un but d'efficacité, l'assurance de la qualité implique généralement une évaluation permanente des facteurs qui influent sur l'adéquation aux applications prévues de la conception ou des spécifications, de même qu'elle implique des vérifications et audits des opérateurs de production, d'installation et de contrôle.**[7]**

II.2. – PRINCIPES DE MISE EN OEUVRE

Les principes sont les suivants :

- écrire ce qu'on doit faire ;
- définir qui doit le faire et comment, avec qui ?
- faire ce qui est écrit ;
- saisir et corriger les écarts entre ce qui doit être fait et ce qui est fait ;
- évaluer périodiquement le système pour assurer les corrections des dérives éventuelles ;
- garder trace de l'ensemble selon les besoins d'historique ;
- transmettre et demander l'application de ces règles à ses fournisseurs.

Ces principes traduisent le passage à une culture de l'écrit. Ils sont applicables à tout type d'entreprise et le font progresser vers un produit ou un service plus fiable par rapport aux attentes des clients.**[14]**

II.3. – ETAPES DE MISE EN ŒUVRE D'UN SYSTEME QUALITE

II.3.1. - S'ENGAGER ET SE DONNER LES MOYENS

La direction de l'entreprise doit d'abord préciser la politique et les objectifs qualité de l'entreprise, définir le domaine à couvrir par le système qualité, choisir le référentiel adéquat, identifier et mettre en place les moyens pour réussir. Elle doit également désigner à ce stade son représentant en matière de qualité(chef de projet) chargé de piloter le processus permettant d'atteindre les objectifs fixés.

II.3.2. - EVALUER LA SITUATION

Une phase d'évaluation du système qualité s'avère nécessaire pour apprécier son aptitude à répondre aux besoins du référentiel retenu et par la suite proposer un plan d'action adapté en vue d'apporter les améliorations nécessaires.

II.3.3. - DEFINIR UN PLAN D'ACTION

Dans le cas où l'évaluation révèle des faiblesses et des pistes d'amélioration, un plan d'action doit être élaboré en concertation et en collaboration avec les différents responsables concernés. Ce plan d'action définit les moyens, le calendrier détaillé et les actions à mettre en oeuvre pour améliorer ou mettre en place un système qualité.

II.3.4. - METTRE EN PLACE UN SYSTEME QUALITE

La réalisation du plan d'action, adopté par la Direction de l'entreprise, s'effectue par une démarche participative impliquant tout le personnel, et par le biais de sensibilisation, de formation, de pilotage, de conseil, de revue documentaire et de suivi. Elle aboutit à l'élaboration et l'amélioration des moyens documentaires du système.

II.3.5. - CONFIRMER LES RESULTATS

Après la mise en place du système qualité, il est nécessaire de réaliser un audit de confirmation. Le but de cet audit est de s'assurer de la conformité du système par rapport aux exigences applicables et de vérifier l'efficacité de son fonctionnement.

II.3.6. - MAINTENIR LES RESULTATS

Une fois ces objectifs atteints, il s'agit d'organiser le maintien en conformité du système qualité, son amélioration permanente ; il reste a développer d'autres objectifs qualités au rythme de nouvelles ambitions de l'entreprise. **[14]**

II.4. – OBJECTIFS DE L'ASSURANCE QUALITE

Les raisons qui conduisent les entreprises à s'investir dans l'assurance qualité sont nombreuses :

II.4.1. - QUALITE, SECURITE ET SANTE PUBLIQUE

La qualité des médicaments n'est pas une fin en soie.

Si l'on fixe des standards élevés pour l'assurance de la qualité dans la production et la distribution des médicaments, c'est que la qualité est indissolublement liée à la sécurité d'emploi des produits, et par conséquent à la santé du malade ainsi que celle de la communauté.

Lorsque l'insuffisance du contrôle a pour conséquence des produits insuffisamment efficaces, ou que leur mauvaise formulation provoque une mauvaise bio disponibilité, les chances de guérison des malades en seront évidemment diminuées. Le sous dosage des antibiotiques et d'autres antimicrobiens accélère l'émergence de résistants chez les sujets pathogènes. Naturellement les mauvais vaccins présentent aussi un grand risque de santé publique.

L'insuffisance des contrôles en cours de fabrication peut aussi rendre possible l'existence des produits contenant une quantité excessive de substance active, une substance active indésirable ou un manque de régularité à l'intérieur d'une même charge. Toutes ces erreurs peuvent influencer la réaction d'un malade à un médicament.

II.4.2. - QUALITE ET ECONOMIE

L'assurance de la qualité a des conséquences économiques pour les producteurs et pour les acheteurs des médicaments.

L'application des règles des BPF est onéreuse. Elle aura forcement un effet sur le prix des médicaments.

L'expérience montre toutefois qu'il y a un intérêt économique à appliquer les B.P.F dès le début de la production.

Lorsqu'un ingrédient est mauvais, on gagnerait à s'en apercevoir immédiatement, et à l'écarter plutôt que de le constater plus tard sur une quantité de produits finis, condamnés à la destruction.

Quant aux acheteurs, plusieurs d'entre eux ont appris à leur dépend ce qu'il peut en coûter de se procurer des produis à bas prix et de mauvaise qualité, n'ayant pas été correctement mis au point et testés. On risque un gaspillage immense et de devoir éliminer des quantités parfois importantes de produits souffrant de défectuosités physiques, chimiques ou micro biologiques, parce qu'ils ont été mal contrôlés et sont instables.

La qualité a son prix. La volonté de trouver des médicaments à bon marché peut conduire à un abaissement de standards de qualité. Mais renoncer à assurer la qualité durant toute la mise au point et toute la production d'un médicament peut coûter beaucoup plus cher en affectant la sécurité des malades, en allongeant les délais de guérison, en menacent la santé publique, ainsi que par le gaspillage de produits qu'il faut éliminer. **[6]**

DEUXIEME PARTIE . LES BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

I - GESTION DE LA QUALITE

I.1. - PRINCIPE

Le pharmacien responsable de l'établissement de fabrication doit pouvoir fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi, répondant aux exigences du dossier d'AMM en n'exposant le patient à aucun risque lié à des carences en matière de sécurité, de qualité ou d'efficacité.

Il doit pouvoir assurer que dans une boîte de médicament, prise au hasard à la sortie de son entreprise, le contenu correspond bien à la composition figurant sur l'étiquette, alors qu'il ne l'a jamais vue.

La réalisation de cet objectif de qualité engage la responsabilité de la direction de l'entreprise et du pharmacien responsable. Elle requiert la participation et l'engagement du personnel dans les différents départements et à tous les niveaux de l'entreprise.

Pour atteindre plus sûrement cet objectif, l'entreprise doit posséder un système

d'assurance qualité bien conçu, correctement mis en œuvre et effectivement contrôlé, système qui inclut le concept des BPF et donc de contrôle de la qualité et implique une participation active des responsables et du personnel des divers services. **[9, 13]**

I.2. - DEFINITION

La gestion de la qualité est une fonction interne pour chaque fabricant.

Le mot « gestion » dans ce contexte fait référence à l'acte ou l'art de gérer. Il comprend la politique qualité, les systèmes de gestion et les procédures, et les systèmes de technologie de la qualité qui sont employés pour atteindre la qualité nécessaire du produit en maîtrisant les coûts et qui donnent au fabricant confiance dans le fait que la qualité nécessaire au succès sur le marché est bien atteinte et maintenue. La Gestion de la Qualité comporte à la fois des aspects contrôle qualité et des aspects assurance de qualité interne.

I.3. - ASPECTS CONTROLE DE QUALITE

Ils sont décrits ci-après :

- a) concevoir le système qualité en matière d'éléments à y inclure, de technologie qualité à utiliser pour chacun des éléments, des procédures d'organisation, de compétences et de formation nécessaire, des critères de mesure de la qualité atteinte et des critères des maîtrises des coûts ;
- b) atteindre la qualité nécessaire pour le produit, quantifier les niveaux atteints, mesurer et contrôler les coûts de la qualité ;
- c) documenter le système qualité ;
- d) documenter la qualité atteinte ;
- e) gérer les coûts, risques et bénéfices provenant de la conception et le fonctionnement du système qualité.

I.4. – ASPECTS ASSURANCE QUALITE INTERNE

Ils se déclinent de la manière suivante :

- a) évaluer l'adéquation système qualité et les matières d'éléments qui y sont inclus, de technologie qualité mise en œuvre dans ces éléments, des procédures d'organisation, de compétences et formation nécessaire, de critères de mesure de la qualité atteinte, et de critères de mesure de la maîtrise des coûts ;
- b) auditer le fonctionnement du système qualité défini ;
- c) évaluer l'adéquation des réalisations en matière de qualité ;
- d) évaluer l'adéquation de la documentation du système qualité.

Les évaluations périodiques, audits et critiques doivent refléter les coûts, les risques et bénéfices qui proviennent de l'organisation comme résultat de fonctionnement du système qualité.

I.5. – MISE EN ŒUVRE DE LA GESTION DE LA QUALITE

La norme Gestion de la Qualité ISO 9004, fournit au fabricant un guide pour des objectifs se rapportant à la fois au contrôle de la qualité et à l'assurance de qualité interne.

Le guide s'applique à toutes les étapes du « cycle vie » d'un produit : détermination du besoin ; élaboration des spécifications ; conception du produit ; production ; distribution ou vente ; installation ; utilisation et maintenance ; et appréciation de la satisfaction de l'utilisateur. ISO 9004 envisage également les coûts de la qualité: coûts et efforts pour prévenir les défauts, coût d'évaluation de la qualité atteinte et coût des défauts. Les analyses des coûts approfondies montrent d'une manière caractéristique que des réductions de coûts en matière de qualité dans certaines parties du système peuvent aboutir à des augmentations de coûts bien plus élevées en d'autres points.

Cela implique que les systèmes visant à rendre compte des réalisations en matière de qualité et de coûts de la qualité doivent être conçus avec soin, de façon à éviter de déclencher des actions qui vont à l'encontre de l'ensemble des objectifs de gestion de la qualité.

Une analyse approfondie des coûts de la qualité dans un réseau de système de gestion de la qualité montre de façon caractéristique que l'accent doit être mis pour les systèmes primaires sur les activités de prévention des défauts. Seules les activités du système qualité dirigées vers la prévention des défauts apportent une amélioration directe de la qualité du produit lui même.

Donc, le concept de gestion de la qualité peut être caractérisé comme étant ce que fait le fabricant pour atteindre et améliorer la qualité du produit lui même et les coûts de la qualité du produit ainsi que ce qu'il fait pour demeurer sûr qu'il atteint bien cette qualité ; de façon caractéristique en mettant l'accent sur les éléments du système qualité qui préviennent les défauts, ISO 9004 fournit un guide pour la mise en œuvre d'un système de gestion de la qualité efficace.

La gestion de la qualité est définie par l'AFNOR comme étant l'aspect de la fonction générale de gestion qui détermine la politique qualité et la met en œuvre. Elle comprend notamment, en fonction de la politique qualité de l'entreprise :

- la fixation des objectifs ;
- la conception de l'organisation et des moyens ;
- la formation et la motivation du personnel ;
- la mise en œuvre des moyens et la coordination des différents secteurs impliqués dans la réalisation ;
- l'évaluation des résultats ;
- les actions correctives.

Il est d'une importance capitale de rappeler, que la responsabilité de la gestion de la qualité relève de la Direction Générale. La Gestion de la Qualité inclut la planification stratégique, l'allocation des ressources et les autres activités systématiques. **[7]**

II - PERSONNNEL

L'établissement et la maintenance des B.P.F, la fabrication et le contrôle correct des médicaments reposent sur le personnel.

En effet, rien ne servirait d'investir des sommes considérables dans les locaux et les équipements pour éviter, par exemple, des contaminations croisées, si les opérateurs devaient annuler par leurs fautes de manipulations toutes les précautions prises par ailleurs.

Pour cette raison, le guide des BPF indique que le fabricant doit disposer de personnel qualifié, en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent.

Il impose aussi :

- une répartition rigoureuse des tâches et des responsabilités ;
- une formation initiale et continue appropriée aux taches attribuées de même que des instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée ;
- enfin, une motivation entretenue par l'information et la communication dans l'entreprise.

II.1. - REPARTITION DES TACHES ET DES RESPONSABILITES

Un organigramme de l'entreprise fixant les positions hiérarchiques doit être établi.

Les tâches spécifiques du personnel d'encadrement doivent être détaillées dans des fiches de fonctions.

Pour le personnel d'exécution, les tâches peuvent être définies par poste de travail.

Cela permet de savoir à tout moment qui dépend de qui, qui a autorisé sur qui et, aussi, qui fait (ou a fait) quoi. **[9]**

II.2. - FORMATION

La formation est une nécessité absolue pour une entreprise moderne, en l'occurrence pharmaceutique, en raison de l'évolution rapide des techniques mais aussi dans le but d'avoir des employés créatifs, imaginatifs et surtout critiques.

Selon le guide de BPF, le personnel doit recevoir, initialement puis de façon répétée, une formation comprenant les aspects théoriques et pratiques du concept d'assurance de

la qualité et des bonnes pratiques de fabrication.

A coté de cette formation de base, les membres du personnel nouvellement recrutés doivent recevoir une formation appropriée aux tâches qui leur seront attribuées.

La formation continue doit être assurée et son efficacité pratique périodiquement évaluée.

Ses principaux objectifs se résument comme suit :

- apporter au personnel des connaissances spécifiquement pharmaceutiques ;
- fournir aux stagiaires un complément d'enseignement adapté à la pratique industrielle ;
- faciliter la compréhension des tâches quotidiennes tout en gardant une vision d'ensemble de manière à mieux comprendre les exigences de secteurs autres que le sien.

Une formation n'est efficace que si l'on établit un plan de formation.

L'élaboration d'un plan de formation recommandé par les BPF, doit être abordée avec méthode. Ce n'est qu'après avoir établi un diagnostic, fixé l'objectif à atteindre et défini les priorités que le plan de formation sera arrêté. **[4, 20, 2]**

II.3. - HYGIENE

La fabrication des médicaments est une tâche noble et lourde à la fois : noble parce qu'elle concerne le capital santé ; lourde car toute erreur, du moins d'ordre hygiénique, peut avoir des répercussions néfastes directes ou indirectes sur le patient, pouvant même mettre en jeu son pronostic vital.

Dans ce type d'industrie, le personnel, à quel que niveau et dans quelle que activité que ce soit, doit prendre conscience de la nécessite de maintenir un bon niveau d'hygiène individuelle et collective, particulièrement en ce qui concerne les zones propres et stériles.

Le programme de formation générale doit inclure une partie spécialement réservée à ce sujet.

Ainsi, les BPF expriment clairement la nécessité de la protection du produit vis à vis du personnel.

Elles prévoient des mesures concernant à la fois la protection par des vêtements de travail adaptés, et d'autres concernant la santé des opérateurs proprement dite.

Il appartient également au fabricant d'inciter son personnel à signaler de lui même toute affection dont il serait porteur.**[19]**

II.4. - MOTIVATION

Un individu ne fait bien correctement que ce qui l'intéresse, d'où l'importance de tenir compte de ses motivations, de ses aptitudes et de ses goûts avant toute affectation à un

poste donné.

Dans le contexte des BPF, il faut disposer d'un personnel motivé et formé pour accomplir les tâches qui lui incombent.

L'information sur la vie de l'entreprise, sur le matériel et les produits qu'il manipule et sur la destinée des médicaments fabriqués est indispensable pour la motivation du personnel, dont les erreurs peuvent être dues à un manque 'intérêt.

C'est une donnée importante de la maîtrise de la qualité. **[9]**

III - LOCAUX ET MATERIEL

En matière de système d'assurance de qualité, point n'est besoin de disposer de locaux neufs et ultramodernes. Il suffit de les adapter à l'objectif visé, d'assurer la cohérence dans leur usage, en particulier en matière de circulation du personnel, des matériaux et d'organisation de l'espace.

III.1. - LOCAUX

Le site d'implantation d'une usine pharmaceutique et l'orientation des bâtiments doivent être choisis de manière à limiter dans la mesure du possible les pollutions.

L'agencement des locaux doit être rationnel et être conçu pour éviter les confusions, les omissions et les contaminations (l'importance des risques variant avec la destination du produit et la nature du contaminant). **[9]**

III.1.1. - ZONES DE PRODUCTION

Certains produits présentent un risque potentiel de contamination pendant leur fabrication.

Parmi ces contaminants particulièrement dangereux on peut citer : les citotoxiques, certaines hormones, les produits biologiques contenant les organismes vivants et les produits allergiques.

Afin de réduire les risques d'accidents sérieux imputables à des contaminations croisées, les locaux autonomes doivent être réservés à la production des ces produits.

Pour ces produits et dans des cas exceptionnels, le principe des fabrications « par campagne » dans les mêmes locaux peut être accepté à condition que des précautions particulières soient prises et les validations nécessaires réalisées.

Par ailleurs, les zones de production doivent être correctement ventilées par des installations de traitement d'air (température, humidité et, le cas échéant, filtration) adaptés à la fois aux produits manipulés, aux opérations effectuées et à l'environnement.

Enfin, les locaux doivent être, en règle, bien propres. Cela revient à un bonne conception, un bon agencement des lieux et du matériel mais aussi la manière selon laquelle le nettoyage pourra être exécuté. Le guide des BPF insiste beaucoup sur ce

sujet ; nous illustrons cela par quelques passages importants :

- les canalisations, les appareils d'éclairage, les conduites de ventilation et les autres équipements devraient être conçus et situés de façon à éviter la création de recoins difficiles à nettoyer. Dans la mesure du possible, ils devraient être accessibles par l'extérieur de la zone de fabrication pour en assurer l'entretien ;
- lorsque des matières premières, des articles de conditionnement primaires, des produits intermédiaires ou des produits vrac sont directement en contact avec l'air ambiant, les surfaces intérieures(murs, plafonds et sols) doivent être lisses, exemptes de fissures ou de joins ouverts et ne doivent pas libérer des particules ; elles doivent permettre un nettoyage aisé et efficace et, si nécessaire, la désinfection ;
- aux endroits où de la poussière est libérée(par exemple lors de l'échantillonnage, de la pesée, du mélange, de la fabrication et du conditionnement de formes sèches), il convient de prendre des dispositions spécifiques pour éviter les contaminations croisées et faciliter le nettoyage.

En résumé, compte tenu de l'importance du nettoyage pour la maîtrise de la qualité des médicaments, cette opération doit se faire selon des procédures écrites, détaillées et précises en utilisant des moyens appropriés. **[9, 13]**

III.1.2. - ZONES DE STOCKAGE

Compte tenu que le stockage doit s'effectuer dans un ambiance ne présentant pas de risque quant à la qualité des produits, les zones d'emmagasinage doivent être suffisamment spacieuses, équipées et organisées de manière à permettre un stockage ordonné des produits, dans un environnement propre, sec et sous une température acceptable.

Dans des cas particuliers, certains paramètres doivent être scrupuleusement contrôlés : température et humidité par exemple.

Bien plus, il faut assurer la sécurité aux zones de stockage ; ainsi les produits en quarantaine, refusés, rappelés ou retournés doivent être bien identifiés et gardés dans les zones distinctes. **[13]**

III.1.3. - ZONE DE CONTROLE DE LA QUALITE

Comme pour la zone de production les laboratoires de contrôle doivent être suffisamment spacieux pour permettre d'éviter les confusions et les contaminations croisées.

La manipulation des produits biologiques et micro biologiques exigent que les laboratoires de contrôle soient séparés les uns aux autres.

Il convient de rappeler que l'indépendance de ce département par rapport au site de production est un élément important du système d'assurance de la qualité.**[13]**

III.2. - MATERIEL

La matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination. Il doit être conçu également de façon à être facilement nettoyé. Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

Il est par ailleurs préférable d'affecter chaque matériel nettoyé d'une fiche comportant :

- la date de nettoyage précèdent ;
- le nom de la personne qui a effectué ce nettoyage ;
- le produit précédemment utilisé.

Il est hautement souhaitable que cette fiche de nettoyage soit incorporée au dossier de fabrication de lot.

Le matériel de fabrication ou de contrôle doit être, bien entendu, situé dans un endroit approprié, en fonction de ses objectifs, de façon à éviter tout risque d'erreur ou de contamination ; il doit faire l'objet d'un étalonnage régulier.

Pour ce qui est du bon usage du matériel, information correcte sur celui-ci doit être assurée. **[7, 13]**

IV - DOCUMENTATION

Une bonne documentation constitue un élément essentiel des bonnes pratiques de fabrication.

Une documentation écrite et claire prévient les erreurs inhérentes aux communications verbales et permet de retracer l'historique d'un lot.

De plus, elle facilite le dialogue entre exécutants et constitue une base pour la formation du personnel.

Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et relevés, comptes rendus et enregistrements des différentes opérations ne doivent pas contenir d'erreurs et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour.

On distingue deux types de documents écrits :

- les procédures : elles acheminent l'information descendante de l'encadrement vers le personnel d'exécution, elles donnent des instructions précises pour produire et pour contrôler ;
- les recueils de données : ils véhiculent l'information ascendante et permettent de recueillir toutes les informations données concernant les opérations en cours de production et de contrôle. **[9, 12, 13]**

IV.1. – PROCEDURES

Il s'agit d'un ensemble d'instructions que le personnel d'exécution est tenu de suivre à la lettre. Ce sont les éléments nécessaires à l'application des B.P.F.

Il existe plusieurs types de procédures, parmi lesquelles les procédures de comportement du personnel, les procédures de la formation, les procédures de contrôle et de maintenance, etc.

IV.1.1. – REDACTION D'UNE PROCEDURE

Tous les membres du personnel peuvent participer à la rédaction des procédures, chacun dans le cadre de ses fonctions, mais des directives doivent être données pour assurer la rigueur et l'homogénéité des documents de l'entreprise.

Ces procédures doivent être rédigées de manière claire, simple, synthétique et surtout compréhensible par tous, sans exception.

Elles doivent donner le principe des opérations de production à effectuer et, de façon suffisamment détaillée, les moyens à mettre en œuvre et les méthodes à suivre.

En ce qui concerne les gestes à effectuer, l'infinitif est à préférer à l'impératif.

A chaque phrase ne doit correspondre qu'une seule action. Des schémas rendent la compréhension plus aisée. L'intérêt non évident de certains gestes ou précautions demande parfois un commentaire.

En bref, les procédures doivent être des directives dynamiques, vivantes, donnant des consignes précises, ne prêtant ni à la confusion ni à l'interprétation. **[9,17]**

IV.1.2. - MODIFICATIONS OU MISES A JOUR

Lorsqu'un document doit être modifié, l'original doit faire l'objet d'une nouvelle édition qui prend la place de l'édition précédente et toutes les copies sont détruites pour être remplacées par des copies du nouvel original.

Si au moment de l'utilisation des copies, il s'avère nécessaire une modification, le changement doit être alors écrit à la main, daté et suivi de la signature de l'auteur qui en prend ainsi la responsabilité, car ces copies ne doivent comporter ni retouches ni observations manuscrites.

Il est très important de rappeler que pour éviter toute erreur de gestion, chaque document doit comporter en en-tête :

- un numéro de référence qui lui est propre ;
- un titre situant son objet ;
- le numéro d'édition ;
- la date d'émission de cette édition ;
- le nombre de pages.

Et éventuellement :

- le nombre de copies à réaliser ;
- la liste des destinataires. **[9]**

IV.2. – RECUEILS DES DONNEES

Ces documents comportent des parties fixes et des cases à remplir.

Les règles à suivre pour la présentation, la rédaction et les modifications du document vierge, sont exactement les mêmes que pour les instructions écrites.

On peut préciser cependant que :

- les espaces libres doivent être suffisants et bien délimités ;
- des emplacements doivent être prévus pour le nom ou la signature de chaque opérateur qui engage ainsi sa responsabilité ;
- les tirages des copies sont effectués en fonction du planning, soit pour une opération (*ex.* : lancement de fabrication d'un lot), soit périodiquement (*ex.* : relevés de nettoyage) ;
- les informations notées à la main doivent être facilement lisibles et indélébiles.

Les opérations terminées, les documents sont vérifiés. Il est du ressort des chefs de services, de veiller à ce que les espaces libres soient bien remplis et que les signatures soient apposées au moment des opérations et non avant ou après, par exemple en fin de journée. Les documents sont ensuite regroupés et classés, soit pour constituer un dossier de lot, soit pour permettre de suivre l'évolution du fonctionnement des équipements et des services et pour orienter les décisions en vue de l'amélioration de la qualité.

Le dossier de lot est l'élément majeur qui permet de caractériser la conformité aux spécifications énoncées dans le dossier d'A.M.M. Dans les faits, la mise en œuvre des dossiers de lot doit permettre de satisfaire différents objectifs :

- être le support des informations concernant les consignes de fabrication de lot ;
- être le support de l'enregistrement des informations relatives aux opérations réellement exécutées pour la fabrication et le conditionnement du lot ;
- contenir toutes les information nécessaires aux pharmaciens responsables pour décider de la libération de lot ;
- contenir toutes les informations qui permettront , lors d'une contre-analyse à posteriori sur un élément de l'échantillothéque, de confirmer l'acceptation du lot,
- garantir la non-modification des données du dossier de lot.

A noter finalement que d'autres documents de recueils de données peuvent exister comme :

- les fiches de nettoyage ;
- les relevés des vérifications des appareils de contrôle ; etc. **[9, 13]**

V - PRODUCTION

Les éléments essentiels de la gestion de la qualité ayant été étudiés, il reste a voir sa mise en pratique tout au long du flux matière.

Dans une entreprise pharmaceutique, le transfert de matière se fait dans un seul sens depuis la réception des fournitures jusqu'à expédition du produit fini.

La grande préoccupation tout au long de flux matière est d'éviter les dysfonctionnements, toutes les dérives susceptibles de conduire à des défauts : omissions, erreurs opératoires, pollution, altération, etc.

V.1. – RECEPTION DES FOURNITURES

Tout commence par l'entrée des matières premières dans l'industrie pharmaceutique.

Ces matières premières sont essentiellement constituées par:

- les principes actifs ;
- les substances auxiliaires ou excipients ;
- les articles de conditionnement ;
- les produits venant de la sous-traitance.

Les fournitures sont réceptionnées dans un quai d'embarquement où, à l'abri des intempéries, le bon état des emballages est vérifié.

C'est à ce niveau que sont prises les premières mesures pour éviter les confusions ultérieures :

- après vérification de la conformité à la commande, chaque livraison fait l'objet d'un enregistrement avec un numéro d'ordre chronologique ;
- pour chaque récipient, l'étiquetage d'origine est complété par un étiquetage comprenant la dénomination interne de l'entreprise pharmaceutique et le numéro de code correspondant ;
- pour chaque produit, le réceptionnaire remplit une fiche de réception sur laquelle il inscrit tous les enregistrements propres à chaque livraison.

Il est important de rappeler que le contrôle à réception n'apporte pas la sécurité absolue pour plusieurs raisons :

- d'abord, il ne détecte que les impuretés qu'il recherche. En effet les monographies

des pharmacopées, comme les cahiers des charges, ne donnent de méthodes de contrôle que pour les impuretés prévisibles ;

- ensuite, le contrôle sur échantillon n'a de sens que sur des lots homogènes et l'homogénéité des livraisons des matières premières dépend du système d'assurance qualité du fournisseur.

On en conclut qu'avec un système d'assurance qualité bien conçu, un fabricant arrive à maîtriser ce qui se fait dans sa propre entreprise mais pour ce qui est des matières premières, il est dépendant du système d'assurance qualité du fournisseur.

Les formalités de réception terminées, les produits sont mis en quarantaine après avoir subi un dépoussiérage ou un nettoyage extérieur des récipients.

Cette situation de quarantaine doit se manifester sur l'étiquette identifiant une matière première et précisant son statut.

Les articles de conditionnement doivent recevoir le même traitement que les matières premières, les articles de conditionnement imprimés ne peuvent être sortis du magasin que par du personnel autorisé et conformément à une procédure agrée et détaillée. **[9, 8]**

V.2. – QUARANTAINE

La quarantaine pharmaceutique est définie comme étant la situation des matières premières, des articles de conditionnement, des produits intermédiaires, vrac ou finis, isolés physiquement ou par d'autres moyens efficaces, dans l'attente d'une décision sur leur libération ou leur refus.

A ce niveau, sont à craindre les confusions et les altérations et aussi, au cours des prélèvements, les souillures et contaminations croisées.

Des obligations de quarantaine sont énoncées dans la guide des B.P.F.

Ainsi, au paragraphe **5.2** : « toutes les manutentions des produits, à l'occasion de la quarantaine **(…)**, doivent être. effectuées conformément à des procédures ou instructions écrites et, si nécessaire, enregistrées ».

Au paragraphe 5.13 : « outre les indications portés sur les étiquettes, il est souvent utile d'utiliser couleurs pour indiques le statut du produit (par exemple en quarantaine)». **[9, 13]**

V.3. – MAGASIN DE STOCKAGE

Après avoir été libérées, les fournitures vont être stockées dans des magasins.

La gestion du magasin doit être faite de manière que toute confusion ou altération soit écartée. Aussi faut il qu'on pense à la création de séparations pour produits dangereux où à conditions particulières de conservation. **[9]**

V.4. – PESEE

Elle a lieu dans un local dit salle de pesée.

Cette pesée doit être faite par une personne jouissant d'une qualification appropriée pour ne rien oublier, ne rien confondre, ne rien contaminer mais aussi bien se protéger.

Des précautions particulières doivent être prises avant, pendant et après chaque pesée.

V.5. – OPERATIONS DE FABRICATION

Selon le guide des BPF : « les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leur autorisation de fabrication et de mise sur le marché. »

Des précautions à prendre avant, pendant et après chaque fabrication d'un lot doivent, en principe, suffire pour éviter toute confusion ou contamination entre lots successifs. Les procédures de fabrication ont été rédigées pour éviter toute dérive par rapport aux exigences du dossier d'AMM et aux conclusions des rapports de validation qui ont fixé les limites des paramètres critiques.

V.5.1. – AVANT LA FABRICATION

Il faut contrôler :

- le vide de l'atelier ;
- la présence des procédures ;
- le bon état du matériel ;
- la présence de toutes les matières premières.

V.5.2. – PENDANT LA FABRICATION

Il est indispensable de veiller à la bonne marche du travail en contrôlant les paramètres critiques et en remplissant au fur et à mesure les cases correspondantes du dossier de fabrication du lot.

Des vérifications seront effectuées à intervalles réguliers et les résultats devront être enregistrés.

Tout dérive par rapport aux limites prévues devra être enregistrée mais aussi, faire penser aux opérations nécessaires.

V.5.3. – APRES LA FABRICATION

Les produits seront conduits vers le lieu de stockage ou de conditionnement.

Au terme de chaque opération de fabrication, l'atelier sera vidé et nettoyé ; il en est de même pour le matériel.

Afin d'éviter toute contamination croisée, certains produits nécessitent soit une fabrication « par campagne » soit le travail dans des locaux bien distincts. **[9]**

V.6. – CONDITIONNEMENT

Le conditionnement a lieu dans un atelier dit de conditionnement dans lequel vont être introduits :

V.6.1. – LES ARTICLES DE CONDITIONNEMENT

On distingue deux types :

- les articles de conditionnement primaire: ceux qui sont en contact direct avec le médicament.
- les articles de conditionnement secondaire : ne sont pas en contact direct avec le contenu.

Ces articles ne sont introduits dans l'atelier de conditionnement qu'après avoir été acceptés par le laboratoires de contrôle, tout en vérifiant leur quantité et leur identité.

Les articles de conditionnement imprimés doivent faire l'objet d'une attention bien particulière. En effet, ils proviennent d'un magasin spécial dans lequel ils ont été mis en boite scellée, étiquetée et en nombre correspondant exactement au conditionnement d'un lot.

V.6.2. – LES MEDICAMENTS A CONDITIONNER

Ils se présentent soit en vrac soit dans leur conditionnement primaire.

V.6.3. – LES DOCUMENTS DE SUIVI DU LOT

Ils doivent aussi accompagner le lot de médicament à conditionner.

Une bonne pratique de conditionnement oblige la vérification de la bonne marche des appareils et plus particulièrement les détecteurs d'anomalies, le vide de l'atelier (vide de chaîne) mais aussi la concordance entre les produits à conditionner et les articles de conditionnement, et ce avant le lancement de toute opération de conditionnement.

V.7. – STOCKAGE ET EXPEDITION

Une fois le conditionnement terminé, le lot est bloqué dans un magasin où le laboratoire de contrôle fera des prélèvements : une partie est destinée au contrôle du produit fini tandis que l'autre est conservée en échantillothéque.

Après examen du dossier de lot, une décision sera prise au sujet de son devenir : soit

la libération pour l'expédition, et les médicaments seront rassemblés en unité d'expédition ; soit le refus et le lot doit être détruit selon des procédures préétablies.

Après tout ce parcours, le dossier de lot parfaitement constitué, sera archivé.

S'il y a une réclamation, le numéro de lot servira pour la recherche des explications à l'anomalie signalée. **[9]**

VI – CONTROLE DE LA QUALITE

VI.1. - GENERALITES

Dans une entreprise pharmaceutique, le département de contrôle de la qualité est placé sous l'autorité d'une personne qui doit posséder une qualification et une expérience suffisante et disposer d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle suffisamment équipés. Comme tous les autres, ce service doit suivre des règles générales de gestion de la qualité, adaptées à ses objectifs.

Le guides de B.P.F précise les principales attributions du contrôle de la qualité et insiste plus particulièrement sur son rôle primordial au niveau de l'acceptation des matières premières et dans la libération des lots de produits finis.

L'indépendance de ce département par rapport à celui de la production est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité.

Un bon contrôle nécessite :

- un bon système de prélèvements d'échantillons représentatifs de l'homogénéité d'un lot ;
- un bon système d'analyses subséquentes sur ces échantillons (bonnes pratiques de laboratoire de contrôle) ;
- un examen critique du dossier de fabrication des lots de produits finis ;.
- une prise de décision : libération ou rejet. **[17]**

VI.2. – PRINCIPALES ATTRIBUTIONS D'UN LABORATOIRE DE CONTROLE

VI.2.1. – CHEF DE LABORATOIRE

Les principales tâches attribuées au responsable de contrôle qualité sont résumées comme suit :

- a) accepter ou refuser les matières premières, les articles de conditionnement, les

produits intermédiaires, en vrac et finis ;

- b) évaluer le dossier de lot ;
- c) approuver les instructions d'échantillonnage , les méthodes d'analyse et les autres procédures de contrôle de la qualité ;
- d) agréer et contrôler les sous-traitants chargés de l'analyse ;
- e) contrôler l'entretien de son service, de ses locaux et de son matériel ;
- f) vérifier que la formation initiale ou continue requise pour le personnel de son département est assurée et adaptée aux besoins.

VI.2.2. – DEPARTEMENT DE CONTROLE

Le département de contrôle de qualité dans son ensemble a encore d'autres attributions telles que l'établissement, la validation et la mise en œuvre des procédures de contrôle de la qualité, la tenue de l'échantillothèque, la vérification de l'étiquetage des récipients, le contrôle de la stabilité des produits, une participation aux enquêtes effectuées à la suite de plainte concernant la qualité des produits de même que l'évaluation du produit fini, en vue de leur libération pour la vente ou la distribution.

D'autres obligations incombent parfois au laboratoire de contrôle, notamment :

- a) vérifier les renseignements fournis par les fabricants à propos de l'efficacité thérapeutique de leur produits ;
- b) déterminer si le mode d'emploi indiqué dans la notice du produit est clair et approprié ;
- c) donner son avis sur les achats des médicaments prévus par le secteur public.**[13, 21]**

VI.3. – RAPPEL DE LA CHAINE DE CONTROLE

Pour un produit donné, de nombreux contrôles sont effectués à différents stades de sa fabrication. Il s'agit à chaque fois de vérifier la conformité à des normes préétablies dans la période de recherche et de développement.

VI.3.1. - MATIERES PREMIERES

De plus en plus, on tient compte pour leur contrôle du système d'assurance de la qualité du fournisseur.

VI.3.2. - EN COURS DE FABRICATION

C'est un contrôle qui peut être lourd au départ mais qui pourra s'alléger par la suite en fonction de la régularité des premières fonctions donc de l'expérience acquise. **[10]**

Pour ce contrôle, on peut distinguer les contrôles des produits à différents stades

intermédiaires et les contrôles du bon fonctionnement du matériel de fabrication. Les appareils doivent au préalable avoir subi des épreuves de qualification et les procédés celles de la validation.

Par convention nous utiliserons le mot « validation » lorsqu'il s'agit d'un procédé ou d'une méthode, et le mot «qualification » lorsqu'il s'agit d'une illustration ou d'un appareil.

En effet, la validation est l'établissement de la preuve, en conformité avec les principes des BPF, que la mise en œuvre ou l'utilisation de tous processus, procédure, matériel, matière première, article de conditionnement ou produit, activité ou système permet réellement d'atteindre les résultats.

Cependant, on ne peut parler de validation sans parler de qualification. Cette dernière est définie comme étant une opération destinée un démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne les résultats attendus.

6.3.2.1. – PROGRAMME DE QUALIFICATION

La qualification des équipements pharmaceutiques s'effectue en trois étapes :

qualification de performances

· Qualification d'installation

Il s'agit de vérifier que les systèmes et les sous-systèmes de l'installation mis en place correspondent bien au cahier des charges établi. En d'autres termes, on va vérifier visuellement sur le site la présence et le positionnement de tous les composants de l'équipement par rapport au cahier des charges et aux fiches techniques du matériel.

Elle consiste à contrôler :

· que le matériel reçu correspond à ce qui a été commandé selon le cahier des charges ;
· que l'ensemble des éléments et documents nécessaires à la bonne utilisation du matériel est présent et installé correctement selon les cahiers des charges ;
· la présence d'éléments optionnels livrés avec le matériel selon le détail technique fournisseur.

· Qualification opérationnelle

Il s'agit de vérifier que les systèmes et les sous-systèmes de l'installation fonctionnent normalement, à vide, tel que prévu dans le cahier des charges. Cette qualification concerne la fonction dynamique de chaque élément et de l'ensemble du système.

Elle consiste à réaliser :

· les essais de fonctionnement en réel et à vide ;
· des essais de sécurité, d'avertissement à vide ;
· des contrôles d'étalonnage ;

· des mesures de paramètres, à vide.

· Qualification de performance

Il s'agit de vérifier que les systèmes et les sous-systèmes de l'installation fonctionnent normalement, en charge, selon les performances prévues dans le cahier des charges.

Elle consiste :

· à réaliser des essais de fonctionnement en réel avec une charge ;
· à contrôler l'influence des paramètres de fonctionnement sur cette charge ;
· à s'assurer de la reproductibilité des performances obtenues sur cette charge sur plusieurs essais et selon les cahiers des charges. **[18]**

VI.3.3. - CONTROLE DU PRODUIT FINI

C'est la vérification classique de la conformité à des spécifications préétablies :

· Avant la mise en vente, c'est à dire immédiatement après la fabrication, ils conditionnent la libération des lots ;
· Après la mise en vente, ce sont des vérifications de bonne conservation dans des conditions diverses.

VI.3.4. - ETUDES APPROFONDIES PERIODIQUES

Les contrôles précédents apportent les bonnes garanties de qualité mais ne permettent pas de déceler à temps toutes les dérives cachées.`Par une véritable dissection du produits, il s'agit de vérifier l'absence des défauts peu apparents. Des audits périodiques peuvent éviter une amplification des dérives qui, si elles ne sont pas décelées dès leur début, peuvent coûter cher. **[10]**

VI.4. - BONNES PRATIQUES DE LABORATOIRE

La première réglementation des bonnes pratiques de laboratoire ayant une portée internationale a été mise en place aux Etats-Unis pour faire face à une crise de confiance résultant des pratiques laxistes et/ou frauduleuses d'un certain nombre de scientifiques. Ces pratiques ont été observées au cours des essais visant à évaluer la sécurité d'emploi des produits chimiques, plus particulièrement les produits pharmaceutiques et agrochimiques.

Les principes de la réglementation BPL sont clairs : fixer les règles de base pour la planification, la réalisation, la documentation, le contrôle et la diffusion des résultats des études.

La mise en place d'une législation américaine a été suivie par la naissance d'une série de mesures réglementaires sanitaires dans tous les pays industrialisés.

L'industrie, consciente des bénéfices qu'elle peut tirer de la mise en place des BPL, cherche à les optimiser et à en reporter les effets favorables vers d'autres disciplines où, par leur application concrète, elles améliorent la qualité et l'efficacité des activités développées. **[21]**

Le guide des BPF fait état de l'essentiel de ces textes réglementaires :

- les laboratoires doivent normalement être séparés des zones de production, ils doivent être conçus en vue de leur usage. Une zone de stockage convenable doit être revue pour les échantillons et les dossiers ;
- quant au personnel et au matériel, ils doivent être adaptés aux taches imposées par la nature et l'importance de la fabrication ;
- le recours à des laboratoires extérieurs est acceptable pour des raisons particulières, mais ce recours doit être mentionné dans les dossiers de contrôle de la qualité. **[13]**

VI.4.1. - DOCUMENTS

Le laboratoire doit disposer d'un certain nombre de documents.

Un nombre important de ces documents traite du contrôle de la qualité.

Les éléments suivants doivent être facilement disponibles pour ce département :

- les spécifications ;
- les procédures de l'échantillonnage ;
- les procédures de contrôle et les enregistrements (y compris les documents de travail utilisés lors de l'analyse et les cahiers de laboratoires) ;
- les rapports d'analyse et les certificats ;
- les dossiers concernant la surveillance de l'environnement, lorsque cela s'impose ;

Les procédures et les enregistrements concernant l'étalonnage des instruments et la maintenance des instruments.

Il convient de rappeler que, tout document de contrôle de la qualité concernant un lot doit être conservé un an après la date de péremption et au moins 5ans après la libération de ce lot. Toutefois, il est conseillé de conserver certaines données (comme les résultats d'analyse, les rendements, les données de surveillance de l'environnement) de façon à permettre l'étude de leur évolution dans le temps. **[9]**

VI.4.2. - L'ECHANTILLONNAGE

Après l'échantillonnage effectué par un personnel habilité et selon une méthodologie bien définie, les échantillons pour contrôle suivent en général trois étapes au laboratoire.

VI.4.2.1. - RECEPTION DE L'ECHANTILLON

Un certain nombre d'informations doivent être connues lors de la réception des

échantillons.

Ces informations figurent dans divers documents associés tels que le suivi de prélèvement, l'avis de réception, les instructions de fabrication, et sur l'étiquette identifiant l'échantillon et mentionnant le contenu, le numéro de lot, la date de l'échantillonnage ainsi que les récipients à partir desquels les échantillons ont été prélevés, ce qui permet ainsi de s'assurer de la conformité par rapport aux documents associés.

VI.4.2.2. - ENREGISTREMENT

Cette étape consiste à attribuer aux échantillons un numéro identifiant la matière et intégrant la date effective de réception au laboratoire.

Cet enregistrement est soit manuel(registre de laboratoire), soit informatisé.

VI.4.2.3. - STOCKAGE INTERMEDIAIRE

Après l'enregistrement et avant l'analyse, les échantillons sont déposés dans une zone de stockage appropriée tenant compte de la stabilité et des consignes de sécurité correspondant au produit concerné. En général les échantillons sont conservés à la température de laboratoire.

Le prélèvement de l'échantillon fait l'objet d'une attention particulière et doit s'effectuer selon des procédures écrites et approuvées précisant :

- la méthode d'échantillonnage ;
- le matériel à utiliser ;
- la quantité d'échantillons à prélever ;
- le type et la nature du récipient à utiliser ;
- l'identification des récipients à partir desquels des échantillons ont été prélevés ;
- les conditions de stockage ;
- les instructions de nettoyage et de stockage du matériel d'échantillonnage.

Il convient de rappeler que, les échantillons qui devront éventuellement servir de référence doivent être représentatifs du lot dont ils sont issus. D'autres échantillons peuvent être prélevés pour suivre les étapes délicates d'une production (par exemple du début à la fin d'une production). **[3]**

VI.4.3. - CONTROLE

Le contrôle proprement dit doit s'effectuer selon des méthodes validées.

Tous les contrôles décrits dans l'AMM doivent être effectués conformément aux méthodes approuvées.

Les résultats doivent être enregistrés et vérifiés en vue de s'assurer de leur cohérence.

Tout calcul doit être soigneusement vérifié.

Les contrôles effectués doivent être enregistrés et les enregistrements doivent comprendre au moins les données suivantes :

- le nom du produit, le cas échéant, son dosage ;
- le numéro de lot et, le cas échéant, le nom du fabricant et du fournisseur ;
- les références aux spécifications correspondantes et aux procédures de contrôle ;
- les résultats des analyses, y compris les observations et les calculs, ainsi que les références à tout certificat d'analyse ;
- les dates de contrôles ;
- les initiales des opérateurs ;
- une décision claire d'acceptation ou de refus et la signature, datée, du responsable désigné.

Une attention particulière doit être portée à la qualité des réactifs, de la verrerie graduée, des solutions titrées, des étalons et des milieux de culture

Leur préparation doit se faire selon des procédures écrites.

En outre, les produits ou les solutions de réactifs destinés à un usage prolongé doivent porter la date de leur préparation et la signature de celui qui les a préparés.

Enfin, lorsque cela s'avère nécessaire, la date de réception des produits utilisés pour les analyses(par exemple les réactifs et substances de référence) doit être désignée sur le récipient. Les instructions pour l'utilisation et la conservation doivent être respectées.

Dans certains cas, il peut être nécessaire d'effectuer une identification et d'autres contrôles des réactifs lors de leur réception ou avant leur emploi. **[13]**

VII – SOUS-TRAITANCE

VII.1. - GENERALITES

Le coût des services, les variations de charge de travail, l'évolution des techniques et la spécification qui en résultent peuvent conduire les laboratoires pharmaceutiques à rechercher les solutions extérieures pour la résolution de certains de leurs problèmes.

La principale forme de sous-traitance est celle relative aux opérations de production : fabrication des produits vrac/et ou conditionnement (primaire et/ou secondaire).**[1]**

VII.2. - DEFINITION

La sous-traitance est l'exécution par une personne ou un organisme indépendant dit « sous-traitant » de tout ou une partie d'une fabrication ou d'une analyse pour le compte

d'une entreprise pharmaceutique dite « Donneur d'ordre ». **[9]**

Il est recommandé de la consigner par un contrat écrit fixant les obligations de chaque partie.

VII.3. – CONDITIONS DE LA SOUS-TRAITANCE

VII.3.1. - LE DONNEUR D'ORDRE

Le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la capacité du sous-traitant de réaliser correctement le travail demandé, ainsi que le niveau atteint en matière de respect des bonnes pratiques de fabrication.

Le donneur d'ordre peut se permettre de demander tout document nécessaire pour cette évaluation.

C'est ainsi qu'il peut requérir :

- le manuel d'assurance qualité ;
- le cahier de maintenance des appareils ;
- la validation des méthodes utilisées ;
- la qualification des appareils.

Le donneur d'ordre doit mettre à la disposition du sous-traitant tous les documents nécessaires pour une production pharmaceutique et une analyse de qualité, conforme aux BPF, à savoir la copie de l'A.M.M et les dossiers techniques pharmaceutiques de fabrication, de conditionnement et de contrôle. Si le produit est à la phase de développement, il est indispensable de s'appuyer sur le protocole, même simplifié, rédigé par le donneur d'ordre.

VII.3.2. – LE SOUS-TRAITANT

En vue d'effectuer de façon satisfaisante le travail recommandé par le donneur d'ordre, le sous-traitant doit disposer des locaux et du matériel adéquats ainsi qu'un personnel qualifié et bien expérimenté.

Les opérations liées à la fabrication et les analyses réalisées en sous-traitance doivent être en conformité avec l'A.M.M du produit concernée.

Le sous-traitant doit s'engager à respecter le cahier des charges établi avec le donneur d'ordre.

Le sous-traitant ne peut, en aucun cas, sous-traiter tout ou partie du travail, qui lui est confié, à une tierce personne sans avis favorable du donneur d'ordre.

VII.3.3. – LE CONTRAT

Dans les bonnes conditions, une sous-traitance peut être assimilée à une collaboration entre le donneur d'ordre et le sous-traitant. Néanmoins, cette collaboration doit être

effectuée dans le cadre d'un contrat établi entre les 2 parties prenantes, précisant leur responsabilité respectives dans la fabrication et le contrôle du produit.

Les accords pris pour la fabrication et l'analyse doivent être en conformité avec l'A.M.M et agrées entre les 2 parties.

La première finalité de ce contrat est de garantir l'application et le respect des principes et lignes directrices des BPF par le sous-traitant.

Afin d'éviter tout malentendu entre les 2 parties, le contrat doit préciser le responsable de l'achat et contrôle des matières premières, des articles de conditionnement, du contrôle qualité, les modalités de communication des résultats…

Par ailleurs, le contrat doit mentionner en clair l'autorisation du donneur d'ordre d'effectuer périodiquement les audits chez le sous-traitant au moment de la production. **[13]**

VII.4. – TYPE DE SOUS-TRAITANCE

Le recours à la sous-traitance peut être mis en œuvre par les laboratoires pour diverses motivations.

Deux types de sous-traitances sont ainsi distinguées :

· Sous-traitance conjoncturelle ou sous-traitance de capacité

Cette sous-traitance a pour but de pallier les insuffisances momentanées ou imprévues du laboratoire donneur d'ordre. C'est le cas par exemple, chaque fois que l'entreprise subit une surcharge de travail ou un défaut de main d'œuvre.

· Sous-traitance structurelle ou sous-traitance de spécialité

La sous-traitance de spécialité est mise en œuvre chaque fois que le laboratoire donneur d'ordre ne souhaite pas acquérir une compétence ou un matériel dans un secteur d'analyse trop spécialisé, ou qu'il juge peu rentable pour sa structure. **[5]**

VIII – RECLAMATION ET RAPPELS DES MEDICAMENTS

L'obtention de la qualité totale, ne pourra jamais éviter à l'industrie pharmaceutique d'être confrontée à une situation de crise.

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution

VIII.1. – RECLAMATIONS

Une réclamation est un jugement présumant un défaut de qualité concernant un médicament nommément désigné ; la réclamation peut être accompagné ou non d'un retour de ce médicament. **[11]**

Selon le guide des BPF :

- « tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations…» ;
- « toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant » ;
- « Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examiné soigneusement selon des procédures écrites.

Pour parer a cette éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être ». **[13]**

Ainsi toute firme pharmaceutique est tenue de répondre à toute plainte portant sur la qualité des produits ; pour cette fin, un système de traitement des réclamations doit être conçu et mis en place.

Ce système doit concevoir des procédures écrites signalant la personne à qui incombe la tâche d'étudier les réclamations et de décider les mesures a prendre.

Pratiquement c'est le pharmacien responsable qui doit se situer au sommet de ce système ; cette fonction peut être déléguée à une tierce personne, mais cela ne le dispense pas d'être au courant de toute plainte ou enquête.

VIII.2. - RAPPEL

Le rappel est défini comme étant toutes les actions prises, en urgence, par le pharmacien responsable, et le personnel désigné a cet effet, en vue d'enlever du marche un lot spécifique ou de plusieurs lots d'un produit. **[11]**

Le rappel peut être à la demande des autorités de tutelle ou de la firme elle même.

Comme pour la réclamation le rappel doit nécessairement s'appuyer sur des procédures écrites, claires, régulièrement actualisées, mais aussi prêtes à l'emploi chaque fois que cela s'avère nécessaire.

Un produit enlevé de la chaîne de distribution doit être identifié et garde séparément ; dans le cas où on suspecte une altération du contenu, du conditionnement ou un manque d'étiquetage ou toute chose ce soit pouvant soulever des soupçons quant a la qualité, le produit doit être détruit.

IX – AUTO-INSPECTION

IX.1. - GENERALITES

On entend par auto-inspection, une opération faite de façon périodique. Sa finalité est de s'assurer de la mise en œuvre et le respect des BPF ainsi que de proposer aux responsables d'éventuelles mesures correctives.

L'auto-inspection doit être menée par des personnes compétentes, élues à cet effet et appartenant à l'entreprise.

IX.2. – BUTS DE L'AUTO-INSPECTION

L'auto inspection permet au pharmacien responsable de s'assurer et de vérifier que le système qualité fonctionne.

Elle permet également de s'assurer que les moyens nécessaires à l'obtention de la qualité (personnel, matériel, locaux…) sont disponibles et utilisés au mieux, tout en prenant en compte les objectifs économiques de l'entreprise.

L'auto inspection doit participer à l'amélioration de la qualité des produits, l'efficacité du travail ainsi que la sécurité des personnes.

Enfin, le système d'auto-inspection doit avoir aussi comme objectif la motivation du personnel qui n'est possible que dans la mesure où l'on gère le système avec un esprit positif et constructif. **[9, 15]**

IX.3. – LES GRANDES PHASES DE L'AUDIT QUALITE INTERNE

Les différentes phases de l'Audit qualité interne sont :

- l'information préalable ;
- la préparation de la visite ;
- la visite ;
- la réunion de synthèse ;
- le rapport d'Audit qualité interne.

IX.3.1. - INFORMATION PREALABLE

L'auditeur informe par écrit le responsable du service.

Les données suivantes sont communiquées :

Date, bien/service, durée, thème/sujet, domaine d'application, nom des participants(nom des auditeurs et précisions sur le rôle de chacun des membres).

IX.3.2. – PREPARATION DE LA VISITE

IX.3.2.1. - BUT

Définition des points suivants :

- référentiel (s) avec préparation ou non du questionnaire ;
- sujet et organisation de la visite (diagramme de flux, avec un bref descriptif de chaque étape) ;
- questions clefs à poser, points critiques.

IX.3.2.2. - ETAPES

Préparation de l'audit par l'auditeur :

- établissement d'une liste des questions clefs au responsable audit ;
- présentation d'un plan à l'équipe audit ;
- discussion : modifications éventuelles du plan ou check-list,
- définition avec le responsable du secteur audité, des interlocuteurs du secteur visité.

IX.3.3. – REALISATION DE L'AUDIT QUALITE INTERNE

IX.3.3.1. – REUNION D'OUVERTURE

L'audit commence par un rappel du plan et de l'organisation de la visite.

L'équipe audit, tout au long de la visite, rassemble les observations : écarts par rapport au(x) référentiel(s) suivi(s).

IX.3.3.2. – VISITE DES INSTALLATIONS ET EXAMEN DES DOCUMENTS

L'audit commence par un rappel du plan et de l'organisation du circuit prévu.

Au cours de la visite est effectué le recueil des observations, points positifs et écarts constatés par rapport au(x) référentiel(s) suivi(s).

IX.3.4. – REUNION DE CLOTURE ET SYNTHESE

Effectuer la synthèse en présence de l'équipe audit et du responsable du secteur audité, présenter les points positifs et les écarts constatés.

IX.3.5. – RAPPORT D'AUDIT QUALITE

A l'issue de la visite, un compte rendu doit être rédigé par le responsable audit qualité interne.

Le rapport doit refléter fidèlement l'esprit et le contenu de l'audit.

Le rédacteur du rapport doit être le plus objectif possible afin d'éviter toute interprétation. **[4]**

IX.4. – CHAMPS OU PRATIQUES DE L'AUDIT [15]

Plusieurs types d'audits peuvent être « subis » ou réalisés : audit de système, de procédé, de secteur ou de produit.

En fonction des contraintes d'organisation, géographiques ou documentaires ces différents types permettent :

- une vision globale ou une vision approfondie ;
- une évaluation de la cohérence ;
- une extension de l'expérience à d'autres secteurs ou activités.

Plus de détails sur ces différents types d'audits figurent dans le tableau I.

Type d'audits	Illustration	Avantages	Contraintes	Ex
Système	Suivi d'un thème	- Procure une vision globale - Permet d'évaluer la cohérence de l'activité considérée - Permet d'étendre les aspects positifs à d'autres secteurs	Coordination de visites dans plusieurs secteurs.	Le do se qu int pr fo pr
Procédé	Suivi d'un procédé	- Procure une vision globale - Evaluation de la traçabilité des opérations intervenant dans le procédé	Coordination de visites dans plusieurs secteurs.	Fa inj l'o
Procédure	Suivi d'une activité	- Evaluation de la cohérence entre logique décrite et application terrain	Coordination de visites dans plusieurs secteurs.	Pr ba pe
Secteur	Suivi d'un secteur : - conditionnement X - laboratoire de contrôle : . achats . centrale des pesées . atelier fabrication Y	- Procure une connaissance approfondie du secteur concerné	Vision parcellaire : interface avec les autres secteurs de l'entreprise à prendre en compte	Ne co de
Produits	Suivi d'un article, d'une manière première ou d'un produit fini	Procure une connaissance approfondie pour un produit considéré	Vision unitaire	Pr B

IX.5. – SUIVI DES ACTIONS CORRECTIVES

Un suivi des actions correctives à réaliser doit être effectué avec une fréquence régulière. Les relances peuvent se présenter sous forme de tableau avec un espace réservé aux commentaires, permettant au responsable de l'action de répondre directement avec visa et date. Les réponses sont à retourner au responsable audit interne qui en assurera le suivi.

On peut envisager d'utiliser une fiche de suivi, facilement informatisable (tableau II). Elle sert de support aux échanges documentés entre les différents secteurs responsables des actions de correction, correctives et préventives, et l'assurance qualité, chargée de la vérification de la mise en place de ces mesures. L'exploitation de ces fiches permettra d'envoyer régulièrement aux secteurs impliqués un bilan des écarts en attente de résolution, et aux dirigeants de l'entreprise une synthèse de l'état d'avancement des plans d'action **[15].**

Secteur audité : Date de l'audit : Auditeur : Date de rapport :
Ecart numéro : Description : Secteur responsable de l'action
Réponse : Origine de l'écart : Correction/action corrective/préventive : Mise en place prévue le : Responsable : Date :
Analyse de la réponse : Nom : Date :
Résolution : Date de mise en place effective : Responsable :

TROISIEME PARTIE. TRAVAIL PERSONNEL

- le deroulement de l’inspection au sein de la direction de la direction du medicament et de la pharmacie de rabat
- quelques essais de qualification realises aux laboratoires sothema.

I - DEMARCHE INSPECTION DANS L’INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE

I.1 - ORGANISATION ET MISSION DE LA DIRECTION DU MEDICAMENT ET DE LA PHARMACIE

I.1.1. - ORGANIGRAMME

I.1.2. - MISSIONS

I.1.2.1. - DIVISION DU LABORATOIRE NATIONAL DE CONTROLE DES MEDICAMENTS

- Effectuer, les déterminations analytiques et les essais que nécessite le contrôle des médicaments, des spécialités pharmaceutiques, des objets de pansement et de tous autres articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que des produits para-pharmaceutiques ;
- Elaborer les normes techniques et contribuer au contrôle de leur respect ;
- Coordonner, animer, encadrer et évaluer l'activité des services de la Division ;
- Veiller a la formation continue des cadres et agents de la Division ;
- Assurer le suivi des relations de la Division avec les autres entités et en particulier, suivre le traitement du courrier de la Division.

Service de Physico-Chimie 1.

Contrôle sur le plan physico-chimique des médicaments et des spécialités pharmaceutiques (matières premières, conditionnement et produits finis), ainsi que des objets de pansement et de tout autre article destiné à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire.

Service de l'Assurance Qualité 1.

Elaboration des normes qualité et contrôle de leur respect.

Service des Essais Biologiques 1.

Contrôle sur le plan biologique des médicaments et des spécialités pharmaceutiques, des produits biologiques dérivés du sang, des objets de pansement et tous autre articles destinés à l'usage de la médecine humaine et vétérinaire, ainsi que des sérums et vaccins.

I.1.2.2. - DIVISION DE LA PHARMACIE

- Fixer le cadre des prix des médicaments et des spécialités pharmaceutiques ;
- Assurer le contrôle technique et la qualité dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur ;
- Etablir et mettre à jour la liste des médicaments essentiels et en assurer le contrôle de la qualité ;
- Coordonner, animer, encadrer et évaluer l'activité des services de la Division ;
- Assurer le suivi des relations de la Division avec les autres entités et en particulier, suivre le traitement du courrier de la Division.

– Service des Visas, Homologations et Autorisations de débit

Instruction des demandes et préparation des décisions en matière de visa, d'homologation et d'autorisation.

· Service des Stupéfiants

Application de la réglementation nationale et internationale en matière de stupéfiants et de substances psychotropes.

· Service du Suivi du Secteur

Contribution à la réglementation du secteur et développement des relations avec les professionnels.

· Services des Activités Economiques

Etude et traitement des questions économiques relatives à la pharmacie et la parapharmacie.

I.2 – DEMARCHE INSPECTION DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE MAROCAINE

I.2.1. – LES TYPES D'INSPECTION

· Inspection dans le cadre de la vérification des bonnes pratiques de fabrication.
· Inspection suite à une demande d'autorisation de création d'un établissement pharmaceutique
· Inspection « DEFAUT DE QUALITE »
· Inspection ciblée

I.2.2. – L'OBJECTIF D'UNE INSPECTION BPF

Une inspection B.P.F consiste à relever les écarts par rapport à des référentiels officiels et des référentiels internes.

I.2.3. – L'ORGANISATION DE L'INSPECTION

· a) la programmation

La programmation de l'inspection est effectuée par la division de l'inspection de la pharmacie.

Les inspections dites de routine sont programmées sur une période de un an et s'effectuent au minimum avec deux inspecteurs, parfois trois. Ces inspecteurs sont désignés par l'équipe de direction.

· b) L'établissement de l'ordre de mission

L'ordre de mission est signé par le directeur du médicament et de la pharmacie. Il comprend les informations suivantes :

· les noms et prénoms des inspecteurs désignés pour la mission ;
· leur grade ;
· le motif de l'inspection ;
· le nom de l'établissement visé par la mission ;
· le moyen de transport
· les dates de départ et de retour de mission

· c) L'annonce de l'inspection

En général, le pharmacien responsable de l'établissement inspecté est informé au préalable (3 à 5 jours avant). En cas de suspicion de mauvais fonctionnement, l'inspection peut être réalisée de façon inopinée. Il est recommandé de demander au pharmacien responsable de préparer les documents nécessaires de l'inspection.

· d) La préparation de l'inspection à la Direction du Médicament et de la Pharmacie

La préparation de l'inspection s'effectue au sein de la direction du médicament et de la pharmacie au vu principalement du dossier de l'établissement et des rapports des inspections précédentes ainsi que des dossiers d'autorisation de mise sur le marché correspondants aux spécialités pharmaceutiques dont les conditions de fabrication seront étudiées sur place.

I.2.4. – LE DEROULEMENT DE L'INSPECTION

I.2.4.1. - LA RENCONTRE D'OUVERTURE

l'inspection commence généralement par une réunion à laquelle participent les pharmaciens inspecteurs et des représentants de l'établissement pharmaceutique.

Au cours de cette réunion, les pharmaciens inspecteurs doivent :

· se présenter,
· évoquer leur ordre de mission,
· préciser le but et le domaine de l'inspection.
· étudier l'organigramme du site inspecté,
· demander les changements éventuels intervenus depuis la dernière inspection,
· Exposer la procédure contradictoire conduisant à l'élaboration des rapports d'inspection.

Le responsables du site inspecté doivent :

- expliquer la politique adoptée par l'établissement,
- décrire son système de gestion,
- expliquer les changements significatifs intervenus depuis la dernière inspection, notamment en terme de personnels clés, locaux, équipements...,
- expliquer les modes de correction des déficiences si cette information n'a pas déjà été transmise à la direction du médicament et de la pharmacie,
- désigner les personnes devant accompagner les pharmaciens inspecteurs au cours de leur mission,
- attribuer, si nécessaire, une pièce aux pharmaciens inspecteurs et mettre à leur disposition le matériel dont ils pourraient avoir besoin,
- fournir à l'inspecteur tous les documents indispensables à sa mission.

I.2.4.2. – L'INSPECTION DES INSTALLATIONS

Les installations techniques :

- la centrale de traitement de l'eau
- la centrale de traitement de l'air

Les installations de fabrication :

- la zone de réception ;
- la zone de prélèvement ;
- la zone de stockage des matières premières et des articles de conditionnement ;
- la salle de pesée ;
- les locaux de production ;
- la zone de conditionnement ;
- le laboratoire de contrôle ;
- les magasins et en particulier le stockage des substances vénéneuses et de stupéfiants, et des périmés ;
- l'échanillothèque.

I.2.4.3. – LA DOCUMENTATION

Le système de documentation doit être étudié, notamment les documents relatifs aux opérations de fabrication, à la gestion du système d'assurance de la qualité ainsi qu'aux qualifications et validations des locaux (ZAC), des appareils et des procédés.

I.2.4.4. – LE PERSONNEL

- Formation :programme, évaluation, bilan, fiche individuelle
- Hygiène, sécurité et habillage
- Qualification des personnes occupant des postes clés

I.2.4.5. – L'ETUDE DES DOSSIERS DE LOT

Au cours de l'inspection, deux dossiers de lots sont étudiés au regard des dossiers d'autorisation de mise sur le marché correspondants.

I.2.4.6. – LA SOUS-TRAITANCE

Les opérations menées en sous-traitance doivent être clairement identifiées et le contrat entre le donneur d'ordre et le sous-traitant doit être étudié pour en vérifier contenu au regard des B.P.F.

I.2.4.7. – LES DISPOSITIFS DE VIGILANCE

Le système d'enregistrement et d'examen des réclamations ainsi que l'organisation des rappels des médicaments doivent être étudiés au cours de l'inspection. Le dossier des réclamations doit être examiné. La cohérence entre les modifications reçues et les réponses apportées doit être évaluée.

I.2.4.8. – L'AUTO-INSPECTION

Programme et rapport annuel d'évaluation.

I.2.4.9. – LA REUNION DE CLOTURE

Effectuer la synthèse en présence du pharmacien responsable et des représentants de l'établissement pharmaceutique, discuter des écarts observés au cours de l'inspection.

I.2.5. – LE RAPPORT D'INSPECTION

- Rédaction du rapport d'inspection.
- Conception : met en évidence les écarts relevés par rapport aux référentiels applicables.
- Structure :

  – document à caractère contradictoire ;
  – rédaction simple et concise.

I.2.6. – LE SUIVI DE L'INSPECTION

Il dépend de la conclusion du rapport d'inspection et des résultats des analyses

effectuées sur les échantillons prélèves au cours de l'inspection. **[22]**

II – QUALIFICATION DE CERTAINS EQUIPEMENTS PHARMACEUTIQUES

Nous avons effectué du 01-10- 2001 au 31-12-2001 un stage au sein des LABORATOIRES SOTHEMA, au cours duquel nous avons procédé à la qualification de nombreux appareils parmi lesquels une remplisseuse d'ampoules injectables de type STRUNK et une géluleuse de type MT20.

II.1. - PRESENTATION DES LABORATOIRES SOTHEMA

La Société de Thérapeutique Marocaine SOTHEMA est une société anonyme créée en 1977. Son activité principale est la fabrication et la distribution des médicaments. Son capital social est de 31800 000 Dhs et compte 362 salariés, dont 20. d'encadrement, 9. de masse salariale en matière sont consacrés à la formation du personnel.

Avec quelques 150 produits fabriqués dans ses unités spécialisées**, SOTHEMA** , couvre outre la médecine générale, la quasi totalité des spécialités médicales. La société se situe aujourd'hui au 5éme rang de l'industrie pharmaceutique au Maroc et connaît l'une des toutes premières progressions du marché.

Par ailleurs, **SOTHEMA** est le seul laboratoire qui produit l'insuline les antibiotiques(céphalosporines) et les collyres au Maroc. C'est aussi le premier laboratoire fabriquant de l'insuline en Afrique et dans le monde Arabe.

SOTHEMA représente 23 laboratoires, Américains et Européens de renommé mondiale ; elle procède aussi au façonnage pour certains laboratoires du Maroc tels que AVENTIS, AFRIQUE PHAR…….

SOTHEMA bénéficie d'un savoir faire à la pointe de la technologie et évolue dans des normes de qualité régulièrement auditées par les laboratoires commettants.

II.2. – RAPPEL SUR LES QUALIFICATIONS

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance qualité ; elles garantissent que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptés à leur emploi et requises par l'autorisation de mise sur le marché.

Tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre des BPF doivent être fournis, y compris en particulier les qualifications.

Selon le guide des bonnes pratiques de fabrication des médicament, les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir

au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter toute atteinte de la qualité du produit. Les locaux et le matériel destinés à des opérations essentielles pour la qualité des produits doit avoir fait l'objet d'une qualification correcte.

La qualification est une opération destinée à démontrer qu'un matériel fonctionne correctement et donne réellement les résultats attendus. Le concept de validation est élargi pour comprendre celui de la qualification.

II.3. – QUALIFICATION D'UNE REMPLISSEUSE D'AMPOULES INJECTABLES STRUNK

II.3.1. – QUALIFICATION D'INSTALLATION

II.3.1.1. - PROTOCOLE

· a) Objet du protocole

Qualification d'installation initiale de la remplisseuse STRUNK de la salle blanche.

· b) But de la qualification

Fournir des preuves documentées que l'équipement, et tous ses éléments, sont physiquement bien installés sur le lieu prévu de leur utilisation, et que tous ses éléments fonctionnent correctement.

· c) Description de la machine

C'est une machine fabriquée avec de l'inox 316L. Elle permet l'ouverture le remplissage et le scellage des ampoules.

Venant des boîtes intermédiaires (chargeurs), les ampoules à traiter sont chargées dans le conduit d'alimentation à double voie qui les transfert dans le transporteur à râteau par un cylindre d'alimentation.

Le râteau de transport, penché à 30° à la verticale, achemine les ampoules dans un pas de deux, vers les stations de gazage, remplissage et de fermeture.

Un système d'étirage permet d'éliminer les brochures d'ampoules.

Les ampoules chargées et scellées sont transportées au canal d'écoulement dans les boîtes intermédiaires.

· d) Eléments contrôlés : Procédure et critère de contrôle

Eléments contrôlés	Procédure	Critères de contrôle
Plan de construction	Vérifier que le plan est présent	Conformité aux spécifications
Documentation de la machine	Vérifier la présence de la documentation	Conformité aux spécifications
Emplacement	Choix du local	Conformité aux spécifications
Encombrement	A mesurer	Conformité aux spécifications
Fixation	Vérifier la fixation et la stabilité au niveau du sol	Conformité aux spécifications
Alimentation électrique	Schéma électrique Tension et intensité	Conformité aux spécifications
Fluides : azote, oxygène, propane	Vérifier installation et raccordements	Conformité aux spécifications
Matériaux de construction	Qualité inox	Conformité aux spécifications
Carrousel de chargement	Matériaux, dimension et capacité de réception	Conformité aux spécifications
Cylindre d'alimentation	Présence et qualité	Conformité aux spécifications
Râteau de transfert et rouleaux	Présence	Conformité aux spécifications
Brûleurs de percée Station de préchauffage	Présence	Conformité aux spécifications
Dispositif : d'ouverture remplissage fermeture	Qualité inox	Conformité aux spécifications
Système d'étirage	Présence et qualité de ressort	Conformité aux spécifications
Système de dosage : piston, cylindre, chemise, pièce de fixation tuyau, aiguille et clapets	Présence	Conformité aux spécifications
Débitmètre et potentiomètre	Présence	Conformité aux spécifications
Magasin sortie d'ampoules	Dimension	Conformité aux spécifications
Moteur électrique	Vérifier les spécifications	Conformité aux spécifications
Sécurité(bouton d'arrêt, voyants, ….)	Présence	Conformité aux spécifications
Palpeurs (système de détections des ampoules)	Présence	Conformité aux spécifications

II.3.1.2. – RAPPORT

· a) Evaluation de la qualification d'installation

La machine est bien installée dans le local prévu(salle blanche), placée sous un flux laminaire qui n'est pas protégé. Elle n'est pas fixée au sol et dispose de pieds avec des roulettes en Téflon.

Le plan de la machine n'existe pas mais par contre, elle possède une documentation illustrée et complète.

Les parties visibles de la machine sont en inox 316L.

Tous les éléments (carrousel, cylindre, râteau, brûleur, aiguilles, dispositif de dosage,…) sont bien montés. Le réglage du dosage est réalisé dans la partie mécanique de la machine. Il est accessible par derrière.

La connexion électrique est bien faite.

Les raccordements en fluides sont fait sur le mur, la tuyauterie manque d'identification. Aussi les différents tuyaux ne sont pas regroupés dans une seule gaine.

Le tableau électrique est fixé sur le bâti. On trouve sur ce tableau deux voyants boutons marche-arrêt et le potentiomètre (vitesse).

Le tableau de débitmètre est installé également sur le bâti.

Les bouteilles à gaz sont placées à l'extérieur de l'usine.

Il est souhaitable de prévoir un carter sous la machine permettant d'éviter la chute de graisse sur le sol et de protéger les éléments mécaniques.

· b) Commentaire

Le processus de qualification de l'installation de la remplisseuse STRUNK, a été effectué.

Les résultats constatés et revus par les responsables sont en concordance avec le protocole.

II.3.2. – QUALIFICATION OPERATIONNELLE

II.3.2.1. – PROTOCOLE

· a) But de la qualification

Assurer que l'équipement est capable de réaliser les différents process utilisés, que cet équipement répond bien aux critères spécifies et sa maintenance est bien documentée.

· b) Eléments contrôlés : Procédure et critère de contrôle

Eléments contrôlés	Procédure	Critères de contrôle
Descente des ampoules vides (passage à travers le cylindre d'alimentation)	Vérifier la descente	Vérifier si les ampoules sont bien placées dans le râteau
Percée des ampoules par les brûleurs Pré-chauffage	Vérifier l'opération	Conformité
Détection des ampoules par les palpeurs	Voir l'efficacité	Conformité
Remplissage gazage et scellage	A contrôler	Conformité
Système d'étirage	A contrôler	Conformité
Aspiration de liquide à partir de la cuve	Spécification	Facilité opérationnelle
Alimentation des pompes	Spécification	Conformité
Fonctionnement du clapet	Spécification	Conformité
Alimentation des aiguilles	Spécification	Conformité
Mouvements de remontée et de descente des aiguilles de remplissage	A contrôler	Stabilité
Centrage des aiguilles	A contrôler	Stabilité
Rotation des roulettes	A contrôler	Stabilité
Synchronisation entre l'étirage et le scellage	A vérifier	Conformité
Fonctionnement des dispositifs de dosage	Spécification	Conformité

II.3.2.2. – RAPPORT

· a) Evaluation de la qualification opérationnelle

La qualification opérationnelle de la remplisseuse est effectuée en présence des opérateurs. Tous les éléments de la machine fonctionnent parfaitement, sauf que la descente des ampoules sur le râteau de transfert n'est pas bien réglée, provoquant ainsi l'écrasement de certaines ampoules, ce qui présente un risque pour les opérateurs qui ne portent pas de lunettes de protection. Il faut donc bien faire respecter les mesures de sécurité.

La machine fonctionne avec deux pompes et deux aiguilles de remplissage.

L'arrêt du moteur peut se faire soit avec l'interrupteur soit avec le potentiomètre.

La course du doseur n'est pas graduée et de ce fait le volume à remplir dans chaque ampoule est obtenu difficilement et après plusieurs tâtonnements ce qui a comme conséquence une perte de temps et de produits.

Le chargement des caissettes du produit fini est réalisé en vrac avec les mains (technique à changer).

La synchronisation entre les différents mouvements de la machine (montée et descente de système d'étirage, remplissage, scellage, …) est parfaite.

Un système de récupération de l'énergie dégagée par les flammes est à prévoir.

La salle blanche ne dispose pas d'un système de sécurité permettant de détecter les fuites de gaz.

· b) Commentaire

La qualification opérationnellement de la remplisseuse a été effectuée, les résultats constatés répondent aux besoins des process et des utilisateurs.

II.4. – QUALIFICATION D'UNE GELULEUSE MT-20

II.4.1. – QUALIFICATION D'INSTALLATION

II.4.1.1. - PROTOCOLE

· a) Objet du protocole

Qualification d'installation initiale de la géluleuse (forme sèche).

· b) But de la qualification

Fournir des preuves documentées que l'équipement, et tous ses éléments, sont physiquement bien installés sur le lieu prévu de leur utilisation, et que tous ses éléments fonctionnent correctement.

· c) Descriptif de la machine

La géluleuse MT20 permet l'ouverture, le remplissage et la fermeture des gélules.

La machine est placée sous flux laminaire.

Le groupe vide aspirateur est placé à côté de la machine.

La balance qui permet le contrôle du poids des gélules et qui n'est pas intégrée à la machine est posée sur une table stable.

Le tableau de commande est équipé de tous les éléments permettant le démarrage, ainsi que l'arrêt manuel et automatique de la machine.

Les gélules vides sont chargées dans la trémie, elles passent ensuite vers le dispositif d'ouverture qui, grâce à un système de vide, permet la séparation des deux parties des gélules. Ces dernières passent vers le système de remplissage qui comporte les doseurs et les compresseurs.

Enfin les gélules remplies sont acheminées vers le système de fermeture et d'expulsion.

· d) Eléments contrôlés : Procédure et critère de contrôle

Eléments contrôlés	Procédure	Critères de contrôle
Documentation	Présence et lieu d'archivage	Vérifier le dossier de la machine
Emplacement	A vérifier	Conforme aux spécifications
Connexion électrique	Tourner l'interrupteur principal	La tension du réseau doit correspondre à celle requise pour le bon fonctionnement de la machine
Pompes à vide	Présence et conformité	Vérifier la connexion
Aspirateurs	Présence et conformité	Vérifier la connexion
Trémie (gélules)	Présence d'éléments	Capacité, inox 316L
Dispositif d'ouverture des gélules	Présence d'éléments	Conforme aux spécifications
Trémie(poudre)	Présence d'éléments	Capacité, inox 316L
Doseurs et compresseurs	Présence d'éléments	En nombre 4, in ox316L. vérifier que la distance entre le piston et le fond du doseur est égale à la hauteur du fond de la gélule.
Dispositif de fermeture et d'expulsion des gélules	Présence d'éléments	Vérifier qu'il est composé des éléments nécessaires.
Rotation	Vérifier le sens de rotation	Vérifier que la machine tourne dans le sens anti-horaire
Mouvements de la machine	Tourner le volant à main	Vérifier que rien n'empêche le bon fonctionnement de la machine
Système d'arrêt automatique	Présence	Conforme aux spécifications

II.4.1.2. - RAPPORT

· a) Evaluation de la qualification d'installation

La machine est bien installée dans son local prévu.

Tous les éléments de la machine sont bien montés.

La connexion électrique est bien faite.

· b) Commentaire

Le processus de qualification de l'installation de la géluleuse MT 20 a été effectué.

Les résultats constatés et revus par les responsables sont en concordance avec le protocole.

II.4.2. – QUALIFICATION OPERATIONNELLE

II.4.2.1. - PROTOCOLE

· a) But de la qualification opérationnelle

Assurer que l'équipement est capable de réaliser les différents process utilisés, que cet équipement répond bien aux critères spécifies et sa maintenance est bien documentée.

· b) Eléments contrôlés : Procédure et critères de contrôle

Eléments contrôlés	Procédure	Critères de contrôle
Séparation des gélules	Facilité opérationnelle	Vérifier que l'ouverture se fait correctement et calculer le pourcentage des gélules non ouvertes.
Rejet des gélules non ouvertes	Facilité opérationnelle	Vérifier si les gélules mal ouvertes sont bien élimées.
Dosage et compression	Vérifier le poids des gélules	Voir les variations de poids pendant une durée précise.
Aspirateur	Contrôle du bon fonctionnement	Conformité aux spécifications
Vitesse	Vérifier le poids des gélules après changement de la vitesse	conformité

II.4.2.2. - RAPPORT

· a) Evaluation de la qualification opérationnelle

Toutes les gélules vides chargées dans la trémie se placent parfaitement au niveau des sabots.

L'ouverture des gélules est également presque parfaite puisque durant 2heures30 de travail le système d'élimination des gélules non ouvertes n'a expulsé que 70 gélules (0.8).

Pour ce qui est la trémie de poudre, le bon fonctionnement dépend de la qualité de la poudre puisqu' au cours de la fabrication de la Physiomycine une installation de vibreur a été nécessaire pour perfectionner la descente de la poudre.

La qualité de la poudre influe également sur les doseurs et les compresseurs.

En effet, avec la Physiomysine les doseurs donnent des gélules avec un poids compris dans les normes mais proche des limites et nécessite alors un réglage tout au long de la fabrication.

Le changement de la vitesse avec laquelle tourne la machine donne des gélules de poids différents.

Tout ceci permet de conclure que la préparation de la Physiomycine est à revoir.

Le dispositif de fermeture ne provoque presque pas de perte après réglage.

Un bruit provoqué par le moteur mécanique dérange énormément l'opérateur :certaines pièces sont à changer(roulements….).

· b) Commentaire

La qualification opérationnellement de géluleuse a été effectuée, les résultats constatés répondent aux besoins des process et des utilisateurs.

CONCLUSION GENERALE

Pour pouvoir fabriquer des médicaments adaptés à l'emploi et répondant aux exigences du dossier d'autorisation de mise sur le marché, tout établissement pharmaceutique doit suivre le guide des bonnes pratiques de fabrication.

Les B.P.F représentent l'assurance qualité en production pharmaceutique. Elles précisent un ensemble de recommandations pour éviter tout oubli, toute contamination et enfin toute confusion. Ces recommandations peuvent être résumées dans les points suivants :

- un personnel compétent, motivé et formé ;
- des locaux et équipements appropriés ;
- une documentation à jour ;
- des procédés de fabrication validés ;
- un contrôle et un enregistrement de chaque opération ;
- un stockage rigoureux ;
- la conformité de chaque lot expédié.

Les bonnes pratiques de fabrication peuvent être comparées à une ombrelle protectrice, déployée au dessus de l'entreprise pharmaceutique.

Les précautions, les règles et procédures précédemment évoquées dans ce travail peuvent paraître simples ; nous sommes, et resterons convaincus que leur application

résulteront :

- une meilleure qualité : celle que tout le monde souhaite, le consommateur pour sa satisfaction et sa santé, les autorités soucieuses de la santé et du bien public et l'entreprise qui n'a rien à gagner de la mauvaise qualité, à moins de se vouloir éphémère.
- une économie :
  - par diminution du coût de la non qualité ;
  - par diminution des incidents de fabrication, tels que le problème des contaminations croisées ;
  - par diminution des déchets ;
  - par diminution des arrêts de machines ;
  - et enfin, par l'amélioration des rendements.

Les BPF comprennent différentes composantes, notamment la validation des procédures et la qualification des appareils. Elles sont placées sous le contrôle de l'Etat en particulier, la Direction de la Pharmacie et du Médicament qui comporte un service d'inspection.

Le déroulement de l'inspection des BPF au Maroc est comparable à ce qui se fait dans les pays industrialisés comme la France.

Enfin, nous avons procédé à la qualification d'une remplisseuse d'ampoules injectables ainsi qu'une géluleuse. Les résultats ont été jugés conformes.

Toutefois, des recommandations ont été faites pour l'amélioration des conditions de travail ainsi que la sécurité du personnel.

BIBLIOGRAPHIE

01- Arnaud c., Muller d.-La sous-traitance du dossier pharmaceutique.

S.T.P Pharma Pratiques 3 (6), 1993 : 495- 496.

02- De Lorme ph., Vigreux c .-Plan de formation du personnel. Méthodologie d'élaboration. Rapport d' une commission SFSTP. *S.T.P Pharma Pratiques 5 (8/9),* 1989 : 580- 585

03- Gallié j.C., Artuso t.-

Guide pratique pour la mise en place des bonnes pratiques analytiques de laboratoire.

I : Echantillons pour contrôle

II : Equipements : Tests de conformité et matériaux de référence.

S.T.P Pharma Pratiques 9 (2), 1999 : 128- 140.

04- Goldberger F., Vansleen a.-

Conditions générales concernant la formation.

S.T.P Pharma Pratiques 1(4), 1991 : 367- 371.

05- Hays A., Karleskind A.-

Sous-traitance de laboratoire analytique : Du dossier pharmaceutique au contrôle de routine.

S.T.P Pharma Pratiques 6 (4), 1990 : 251- 256.

06- Kopp–Kubel S. -

Good Manufacturing Pratices (GMP) in Pharmaceutical Production. *OMS* Genève, 1998.

07- Lanet j.-

La qualité pharmaceutique.

Association M.E.R.I

Editions de santé, 1991.

08- Lanet j. -

Systèmes de quarantaine : théorie et pratique.

S.T.P Pharma Pratiques 6(6), 1996 : 471- 478.

09- LE HIR A. -

Pharmacie galénique

Bonnes pratiques de fabrication des médicaments

Masson éditeur, France, 1997.

10- LE HIR A.-

Evolution de la maîtrise qualité dans l'industrie du médicament.

Conception moderne du contrôle. Objectif « zéro défaut » .

S.T.P Pharma Pratiques 4(1), 1988 : 44- 50.

11- LE PETIT LAROUSSE.-

Dictionnaire grand format.

Larousse, 1993

12- Meunier C.-

Quel futur pour le dossier de lot ?

S.T.P Pharma Pratiques 6 (2), 1996 : 89- 98.

13- Ministère de l'emploi et de la solidarité

Direction générale de la santé - Agence du médicament

Bonnes Pratiques de Fabrication

5éme édition. France, 1998

14- Ministère des Finances, du commerce, de l'industrie et de l'artisanat.-

Assurance de la qualité : Objectif

Confiance du client, France, 1998

15- Naccache A., Detoc S.-

Auto-inspection, audit qualité interne, auto-évaluation.

Différences et similitudes.

S.T.P Pharma Pratiques 10 (1), 2000 : 3-12.

16- OMS.-

Assurance de la qualité des produits pharmaceutiques *Volume 1.*Genève , 1998.

17- Pezirianoglon D.-Le vécu des procédures.

S.T.P Pharma Pratiques 5 (hors série), 1989 : 106- 109.

18- Poinsot C.- Qualification des systèmes de traitement et de distribution de l'eau à usage

pharmaceutique.

S.T.P Pharma Pratiques 10 (6), 2000 : 325- 360.

19- Poupot B.-Suivi sanitaire du personnel

S.T.P Pharma Pratiques 5 (hors série), 1989 : 98- 105.

20- Thévenin J.M.-Formation continue. Rapport d'une commission SFSTP

STP Pharma Pratiques 1(4), 1991 : 363- 366.

21- Withers p., Long D.-

Perspectives des bonnes pratiques de laboratoire à l'horizon 2000

S.T.P Pharma Pratiques 6(5), 1996, : 366- 366.

22 – zalim a. -

Chaîne du médicament, inspection et démarche qualité.

Casablanca, Octobre 2001.